

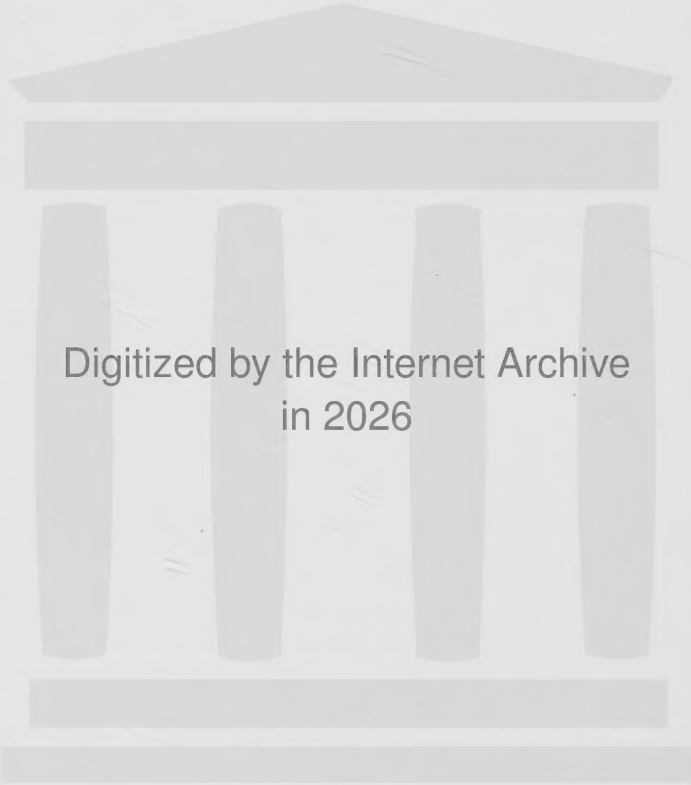
Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
em. Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

**Untersuchungen zur Ausscheidung von
Benzoessäure und Hippursäure im mensch-
lichen Urin nach Einnahme von
Bromdiaethylacetylcarbamid**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Werner Schwarz
aus Volkmarshausen

1973 # 222



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
em. Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Untersuchungen zur Ausscheidung von
Benzoessäure und Hippursäure im mensch-
lichen Urin nach Einnahme von
Bromdiaethylacetylcarbamid

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Werner Schwarz

aus Volkmarsen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 5. 1973

Disposition

	Seite
1. Einleitung	5
2. Problemstellung	6
3. Hauptteil	7
3.1 Erster Teil:	7
Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure	
3.1.1 Komponenten	7
3.1.1.1 Glykokoll	7
3.1.1.2 Benzoessäure	8
3.1.2 Kopplung Glycin und Benzoessäure	9
3.1.3 Syntheseort	9
3.1.4 Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure	10
3.1.5 Hippursäure und Benzoylglucuronid	11
3.1.6 Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen	13
3.1.7 Exogene und endogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen	14
3.2 Zweiter Teil:	17
3.2.1 Vorbereitungen der Versuche	17
3.2.1.1 Auswahl der Versuchsperson	17
3.2.1.2 Versuchstechnik	17
3.2.1.3 Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure	19

	Seite
3.2.1.4	Wiederfindungsversuche mit Hippursäure 22
3.2.1.5	Wahl des Pharmakon 24
3.2.2	Durchführung der Versuche 25
3.2.2.1	Leerversuch 25
3.2.2.2	Diätversuch 25
3.2.2.3	Adalinversuch 26
3.3	Dritter Teil:
	Tabellarischer und graphischer Anhang 27
4.	Diskussion 52
5.	Zusammenfassung 58
6.	Literaturverzeichnis 59

1. Einleitung

Vor über 140 Jahren - 1829 - gelang es LIEBIG zum ersten Male, Hippursäure aus dem Pferdeharn zu gewinnen.

Die Bedeutung der Hippursäure für den menschlichen Organismus erkannte URE schon 12 Jahre nach ihrer Entdeckung: Ein Kopplungsprodukt, vom Körper synthetisiert aus Benzoessäure und Glycin, mit Entgiftungsfunktion.

Die Ergebnisse von Tierversuchen und von Versuchen am Menschen ließen in der Folgezeit die komplexe Stellung der Hippursäure im Organismus erkennen. Ort und Vorgang der chemischen Synthese sowie individuelle physiologische Einflußgrößen auf die Ausscheidung werden diskutiert. In letzter Zeit sind Nachforschungen über den Einfluß endogener und exogener Faktoren auf die Hippursäureausscheidung, wie beispielsweise Pharmaka, in den Vordergrund gerückt.

Zu diesen aktuellen Fragen liegen - selbst wenn man sich auf Versuche beim Menschen beschränkt - eine Vielzahl teils sich widersprechender Forschungsergebnisse vor. In ihrer Gesamtheit vermitteln sie von der Hippursäure ein Bild, das aber noch durch weitere Untersuchungen einer Vervollständigung bedarf.

2. Problemstellung

Die vorliegende Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, zunächst Normalwerte der Hippursäureausscheidung beim Menschen über einen Zeitraum von 13 Tagen zu bestimmen. Gleichzeitig wurde jede Urinprobe auf freie Benzoessäure untersucht.

In einer zweiten Untersuchung, die sich über einen Zeitraum von 15 Tagen erstreckte, wurde versucht exogene Faktoren, die für eine vermehrte Hippursäureausscheidung in Betracht kommen, soweit irgend möglich auszuschalten. Das Ziel war ein möglichst konstanter Hippursäurespiegel. Auch bei dieser Untersuchung wurde geprüft, ob freie Benzoesäure vorhanden war.

In der dritten Untersuchung schließlich (Zeitraum 8 Tage), in der die gleichen Bedingungen wie in der zweiten Untersuchung herrschten, sollte der Einfluß eines Pharmakons (in diesem Falle Adalin^R) auf die Ausscheidung der Hippursäure ermittelt werden. Ferner sollte geprüft werden, ob nach Adalinaufnahme vermehrt Benzoessäure im Harn zu finden ist.

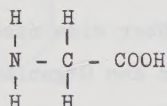
3. Hauptteil

3.1. Erster Teil

Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure

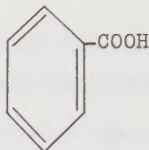
3.1.1 Die Komponenten

3.1.1.1 Glykokoll (Glycin)



Glykokoll, welches die Organe zur Entgiftung von Benzoesäure beanspruchen, ist eine nicht essentielle Aminosäure, die in geringer Konzentration frei im Blut, in Geweben und Organen vorkommt. Sie kann vom Organismus aus Zwischenprodukten des Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsels synthetisiert oder durch hydrolytische Freisetzung aus gespeicherten Proteinen gewonnen werden (STRUWE 1953, LOWE and WILLIAMS 1965 by, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1967, GARFINKEL und LAJTHA 1963). Als Hauptbildungsweg wird die Umwandlung verwandter Aminosäuren wie Serin und Threonin angenommen (WEBB und Mitarbeiter 1966, STROHMEYER und KLINGMÜLLER 1964/1966). Da die Leber in einer bestimmten Zeiteinheit nur begrenzte Glykokoll-Mengen bereitstellen kann (im Mittel 2 mM/Std. und 100 g Körpergewicht) ist der Glykokollvorrat beschränkt (ALMQUIST 1953, STRUWE 1953, LANG 1960). Die Glykokoll-Konzentration in der Leber ist abhängig von ihrem Funktions- und Ernährungszustand.

3.1.1.2 Benzoessäure

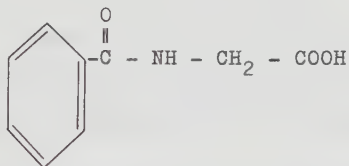


Durch vegetabilische Bestandteile der Nahrung gelangt Benzoessäure wahrscheinlich über eine nicht aromatische Vorstufe, die Chinasäure, in den Organismus. Außerdem wird sie durch Speisen, die mit Benzoessäure oder Parahydroxybenzoessäure konserviert sind, aufgenommen (DERACHE et GOURDON 1963, VAN SUMERE 1969, MÖLLER 1961). Fäulnisvorgänge im Darm (STRUWE 1953), fermentative Prozesse (VOLLGRAFF 1967) und der Eiweißstoffwechsel liefern kleinere Mengen Benzoessäure (VOLLGRAFF 1967, LANG 1960, BERNHARD und Mitarbeiter 1955). In höheren Dosen ist Benzoessäure toxisch, sie wird nicht gespeichert (LANG 1960), normalerweise rasch resorbiert (VOGEL und Mitarbeiter 1966, SCHANKER und Mitarbeiter 1958), eliminiert durch Konjugation mit Glykokoll und so entgiftet als Hippursäure ausgeschieden.

Über die toxische Dosis beim Menschen werden unterschiedliche Angaben gemacht: Sie liegen im Bereich von 5,7 g bis 33 g Benzoessäure (STRUWE 1953).

3.1.2 Kopplung von Glycin und Benzoesäure

Ergebnis der Kopplung von Glycin und Benzoesäure ist eine säureamidartige Verbindung - die Hippursäure.



Es handelt sich dabei um einen O_2 -verbrauchenden, fermentativen Vorgang, der endotherm abläuft (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1954). Die dafür benötigte Energie wird aus dem oxydativen Abbau der Brenztraubensäure gewonnen, in Form von ATP gebunden, gespeichert, bei Bedarf durch Spaltung freigesetzt und kann so auf das System, welches die Kopplung vollzieht, übertragen werden (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, ANONYMUS 1968).

3.1.3 Syntheseort

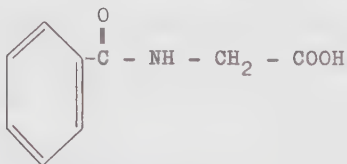
Beim Menschen gilt es als gesichert, daß Hippursäure in der Niere synthetisiert wird - wahrscheinlich auch in der Leber (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, DESPOPULUS 1966). Wie COHEN und MC GILVER 1946 an Rattenversuchen zeigten, wird ausschließlich in diesen beiden Organen Glykokoll und para-Aminobenzoesäure in para-Aminohippursäure verwandelt, wobei die Niere eine 2,5 - 3 mal größere Aktivität als die Leber aufwies.

Die Beteiligung der Leber am Synthesevorgang ist ziemlich sicher - Mitochondrien werden als verantwortliche Zellstrukturen angenommen (STRUWE 1953, VOLLGRAFF 1967, JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962, LA DOU und Mitarbeiter 1962, LANG 1960). Für diesen Synthesort spricht, daß hier auch der biologische Prozeß der Atmungskette abläuft. Er gilt als Energiespender für die Kopplung von Glycin und Benzoesäure.

Es steht fest, daß die Leber als einziges Organ die Entgiftungsprozesse unabhängig durchführt, während die Niere auf die Glykokollzufuhr durch die Leber angewiesen ist.

3.1.4 Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure

Die Hippursäure ($\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$)



weist folgende Eigenschaften auf:

Chemische:	Molekulargewicht:	179,17
Physikalische:	Schmelzpunkt:	187,5°C
	Dichte:	1,371 bei 20°C bezogen auf Wasser von +4°C
	Brechungsindex:	$n_D = 1,535$ (1,592, 1,760)

Löslichkeit:

leichtlöslich: in heißem Wasser
löslich: in heißem Alkohol
wenig löslich: in kaltem Wasser
und kaltem Alkohol
unlöslich: in Benzol, Petrol-
äther, Schwefel-
kohlenstoff

in 100ml Chloroform lösen sich 0,11 g Hippursäure
in 100ml Äther lösen sich 0,25 g Hippursäure
in 100ml Wasser lösen sich 0,35 g Hippursäure
(Wassertemperatur 20°C)

(RÖMPP 1966, RAUEN 1956, FLASCHENTRÄGER und
LEHNARTZ 1966, HALLMANN 1966, TEUCHY und VAN SUMERE
1969, WEISS 1970)

Salze: Ag-, Cu-, Pb-Salze in H₂O schwer lös-
lich, Fe(III)-Salz unlöslich

3.1.5 Hippursäure und Benzoylglucuronid

Der Organismus kann bis zu einer gewissen Grenze un-
physiologisch hohe Benzoessäuremengen entgiften (STRUWE
1953).

Verschiedene Autoren berichten von 90% bis 95% Hippur-
säure-entgifteter Benzoessäure (FLASCHENTRÄGER und
LEHNARTZ 1957, LA DOU und Mitarbeiter 1962). 1970 wiesen
BRIDGES und Mitarbeiter durch Tracing mit C¹⁴ markierter

Benzoessäure nach, daß 1 mg/kg Körpergewicht Benzoessäure in 12 Stunden zu 100% in Hippursäure umgewandelt wird. Da diese Versuche nur an zwei Personen durchgeführt wurden, haben sie keine allgemeingültige Aussagekraft.

Dagegen stellten BRIDGES und Mitarbeiter im Tierversuch fest, daß bei hohen Gaben von Benzoessäure (z.B. 50 mg/kg bei Schwein, Hund u.a.) nach 24 Stunden neben 80% Hippursäure auch 20% Benzoessäure-Glucuronid sowie freie Benzoessäure ausgeschieden wurden.

In Versuchen am Menschen ermittelte SCHACHTER 1957 nach Natriumbenzoatgaben von 1 g - 10 g per os, daß die Benzoesäure-Glucuronsäure-Verbindung bei der Gesamtausscheidung einen prozentualen Anstieg von 0,4% auf 3% zu verzeichnen hatte.

G.SCHMIDT hat 1956 unter Mitarbeit von WALZ, DEISEL und BURGDORF nach therapeutischer Adalinalaufnahme Harnuntersuchungen durchgeführt. Er kommt zu dem Ergebnis, daß nach Adalinverabreichung immer vermehrt Benzoessäure im Harn zu finden ist.

Ihren Angaben zufolge kommt freie Benzoessäure im Urin in stark wechselnden Mengen vor.

Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von H. ZIENER (1971), der in frischen Harnproben keine Benzoesäure nachweisen konnte.

Folgende Verfahren wurden vom ihm dabei angewandt:

UV-Spektroskopie

IR-Spektroskopie

Dünnschichtchromatographie

Die Chromatographie wurde ausgeführt auf Woelm-F-Platten mit einem speziell entwickelten Laufmittel bestehend aus:

80ml Chloroform

20ml Cyclohexan

10ml Eisessig

(H. ZIENER 1971)

Mit dieser Methode ist es möglich, im Gegensatz zur Papierchromatographie, Hippursäure und Benzoessäure deutlich zu trennen. (Stark verschiedene RF-Werte)

Lediglich im alten, nicht sogleich angesäuerten Harn konnte ZIENER Benzoessäure nachweisen:

Sie ist vermutlich das Produkt der Hippuricase- eines Enzyms - welches Hippursäure in Benzoessäure und Glycin umwandelt (FLASCHENTRÄGER 1951).

3.1.6 Quantitative Hippursäureausscheidung beim

Menschen

Die von verschiedenen Autoren angegebenen Werte über die tägliche normale Hippursäureausscheidung weisen erhebliche Differenzen auf:

BÖHMER und Mitarbeiter 1933: Tagesmittelwert 0,1 - 1,0 g

LANG und LEHNARTZ 1953: Tagesmittelwert 0,7 g

FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957:	Tagesmittelwert 0,7 g
VAN SUMERE und Mitarbeiter 1969:	Tagesmittelwert 0,392 g
CAMIEN und Mitarbeiter 1959:	Durchschnitt 3,3 μ M/ml
PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967:	Durchschnitt 0,8 g/l
SKEDA und OHTSUJI 1969:	Durchschnitt 301 mg/l ♂
	398 mg/l ♀

Ziemlich einheitlich hingegen sind die Angaben über die Maximalausscheidung unter normalen physiologischen Verhältnissen:

Maximalausscheidung (physiol.) = 1 g/die

Als maximal mögliche Hippursäureausscheidung unter unphysiologischen Bedingungen wird der Wert von 1 g je Stunde angegeben (SCHACHTER 1957).

3.1.7 Exogene und endogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen

Bei den exogenen Faktoren nehmen Nahrungsmittel die entscheidende Stellung ein.

Man unterscheidet hier danach, ob bei ihnen der Vorläufer für die Hippursäurevermehrung bekannt oder unbekannt ist. Jede dieser beiden Gruppen läßt sich wieder danach unterteilen, ob sie beim Abbau im Stoffwechsel Benzoesäure oder Glycin liefern.

Chinasäure, die in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln vorkommt, wird als Hauptursache für eine erhöhte Hippursäureausscheidung angesehen. Durch Aromatisierung und De-

hydrierung wird sie in Benzoesäure umgewandelt; diese wiederum wird nach erfolgter Kopplung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD und Mitarbeiter 1955). Die Aromatisierung der Chinasäure soll von Darmbakterien vollzogen werden (BODEL und Mitarbeiter 1959, WILLIAMS 1959, BRIDGES und Mitarbeiter 1970).

1960 wiesen COTRAN und Mitarbeiter nach, daß Darmbakterien am Umwandlungsprozeß der Chinasäure beteiligt sind.

Durch Neomycingaben, die eine Vermehrung der Darmbakterien bei der Versuchsperson unmöglich machten, fiel der durch Chinasäuregaben zuvor erzielte erhöhte Hippursäurespiegel rapide auf das Niveau des Kontrollwertes (Leerversuch ohne Chinasäure) oder noch tiefer ab, obwohl weiter Chinasäure aufgenommen wurde.

Andere exogene Benzoesäurelieferanten sind aromatische Bestandteile aus Gemüse. Die Aufnahme von glycinreichen Proteinen, Elastin und Gelantine forciert ebenfalls die Hippursäuresynthese.

Pharmaka können organische Stoffwechselvorgänge beeinflussen. Ob und in welchem Ausmaß sie Einfluß auf die Hippursäuresynthese bzw. Ausscheidung haben, ist noch nicht vollständig geklärt.

Verschiedene Autoren (LA DOU und Mitarbeiter 1962, JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962, VOLLGRAFF 1967 u.a.) fordern bei der Durchführung des Quick-Tests vor Testbeginn ein mehrtägiges medikamentenfreies Intervall. Sie vermuten erhebliche Einflüsse von

dieser Seite, die sich nicht nur auf die allgemein bekannte Wirkung von Salcylsäurepräparaten (Hippursäure bildende Wirkung) beschränken.

Zu den endogenen Faktoren gehören beispielsweise:

Stoffwechselerkrankungen

Resorptionsstörungen

Parenchymschäden

Leber- und Nierenschäden: Sie beeinträchtigen die Glycin-mobilisation, die Paarung von Benzoesäure und Glycin sowie die Synthese der Hippursäure.

Hyperthyreoidismus

Encephalomyelitis disseminata

Schizophrenie

Anämie (speziell-perniziöse Anämie)

3.2 Zweiter Teil

Eigene Untersuchungen

3.2.1 Vorbereitung der Versuche

3.2.1.1 Auswahl der Versuchsperson

Bei den eigenen Untersuchungen müssen die oben angeführten endogenen Faktoren, welche auf die Hippursäuresynthese oder Hippursäureausscheidung in irgendeiner Weise Einfluß haben, ausgeschaltet sein.

Der Proband muß folglich klinisch gesund sein. Ferner darf die Versuchsperson nicht leicht erregbar sein. Starke psychische Erregung stimuliert die Hippursäureproduktion, so daß die Hippursäuremenge im Urin bei furchtsamen Personen grundsätzlich höher ist, als bei weniger ängstlichen Menschen (LA DOU und Mitarbeiter 1962, GEORGI 1950). Der Autor (Alter 27 Jahre, Körpergewicht 68 kg, Größe 178 cm) erfüllte diese Bedingungen.

3.2.1.2 Versuchstechnik

Folgende Arbeitsgänge müssen vollzogen werden: Frischer Urin wird s o f o r t mit 20%iger Weinsäure auf pH 2-3 angesäuert und gekühlt. (Ausschalten der Hippuricase) 25 ml jeder Harnportion werden dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Dieser Ätherextrakt, mit 2-3 Teelöffel Natriumsulfat entwässert, wird filtriert und im Wasserbad vorsichtig abgedampft, bis ein rötlich-brauner Extrakt am Boden des zum Verdampfen verwendeten Gefäßes übrig bleibt.

Auflösen des Extraktes mit 1 ml Alkohol und Auftragen von 0,04 ml der Lösung auf eine Kieselgel-Platte.

Die Platte wird in ein Laufmittelgemisch (80 ml Chloroform, 20 ml Cyclohexan, 10 ml Eisessig - nach ZIENER) gestellt, wo sich die Substanzen in circa 1 1/2 Stunden auftrennen.

Unter einer UV-Lampe erkennt man nach der Entwicklung auf der Woelm-F-Platte Absorptionen, die von der in einem bestimmten Abstand vom Start gelegenen Hippursäure ($R_f=0,22$) hervorgerufen werden.

Es konnte jedoch nie ein R_f -Wert (0,79) gefunden werden, der der Benzoesäure entsprach. Die untere Nachweisgrenze für Benzoesäure liegt bei dieser Versuchstechnik bei 2 μ g (ZIENER 1972).

Sodann erfolgt das Markieren der Flecken, Abkratzen und Lösen der Substanz mit 5 ml Boratpuffer. Den Boratpuffer einwirken lassen (15 Min.), anschließend zentrifugieren.

1. Messung: Von der klaren überstehenden Flüssigkeit wird mit einer Pipette vorsichtig 1 ml entnommen und in eine spezielle Quarzküvette gegeben. Der Inhalt dieser Küvette wird im Vergleich zu einer anderen Küvette, in der Boratpuffer ist, zur ersten Messung in einem Spektralphotometer herangezogen. Die vom Spektralphotometer aufgezeichnete Kurve hat

ihr λ max bei 223 μ u.

2. Messung: Man versetzt die in der Küvette befindliche Flüssigkeit mit zwei kleinen Tropfen frischer, konzentrierter NaOH. Gut durchschütteln und abwarten, bis die leicht getrübbte Lösung wieder klar ist (pH=14). Bei der zweiten Messung mit NaOH erhält man einen Kurvenverlauf ohne Maximum.

3. Messung: Sie erfolgt im sauren Milieu: Zugabe von 6 Tropfen konzentrierter H_2SO_4 zu der Flüssigkeit (pH=1-2). Auch hier erhält man vom Spektralphotometer eine Kurve mit λ max = 223 μ u.

3.2.1.3 Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure

Um die Brauchbarkeit des beschriebenen Verfahrens zu testen, wurden Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure durchgeführt.

Vorgang: 25 ml frischer Urin, den man sofort mit 20%iger Weinsäure auf pH=2-3 ansäuerte, wurde zuvor auf freie Benzoesäure überprüft. Ebenso wie bei ZIENER trat niemals freie Benzoesäure auf. Daraufhin wurde eine bekannte Menge Benzoesäure hinzugegeben.

Anschließend wurden die oben unter Versuchstechnik angeführten Arbeitsgänge bis einschließlich Entwicklung der Woelm-F-Platte durchgeführt.

Die fertig entwickelte Platte wird unter eine UV-Lampe gelegt, um die verschiedenen Absorptionen, die von der Hippursäure und von der Benzoessäure hervorgerufen wurden, markieren zu können.

Der Fleck mit dem Rf-Wert (0,79) enthielt die Benzoessäure.

Die weiteren Arbeitgänge entsprechen wiederum denen der Versuchstechnik: Markieren und Abkratzen, Messen der gelösten Substanz mit Hilfe des Spektralphotometers.

Folgende Tabelle 1 zeigt, welche Ergebnisse bei den Wiederfindungsversuchen erzielt wurden.

Tabelle 1: Ergebnisse der Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure.

Benzoessäure- menge pro 25 ml Urin (µg)	Benzoessäure im Fleck Soll (µg)	Benzoessäure im Fleck Ist (µg)	% der wieder- gefundenen Benzoessäure
2.500	100	77,4	77,4 %
2.500	100	57,0	57,0 %
2.500	100	63,0	63,0 %
2.500	100	74,7	74,7 %
2.500	100	69,0	69,0 %
2.000	80	45,0	56,25 %
2.000	80	69,0	86,25 %
1.500	60	40,0	66,67 %
1.500	60	47,6	73,30 %
1.000	40	33,0	82,50 %
1.000	40	25,8	66,00 %
1.000	40	35,3	88,20 %
500	20	18,15	90,6 %
250	10	8,8	88,0 %

Ergebnis: Im Mittel wurden 74,6% der hinzugefügten Benzoesäure wiedergefunden.

Weitere Versuchsreihen ergaben, daß mit dem UV-Spektrographen die Nachweisgrenze von Benzoesäure bei einem Grenzwert von 6,7 $\mu\text{g/ml}$ liegt. Niedrigere Werte lassen keine charakteristischen Benzoesäurekurven erkennen.

Bei der Woelm-F-Platte liegt die absolute Nachweisgrenze bei 1-2 μg .

3.2.1.4 Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Um die Brauchbarkeit des beschriebenen Verfahrens weiter zu erhärten, wurden zusätzlich Wiederfindungsversuche mit Hippursäure durchgeführt.

Vorgang: Mit Hilfe der unter Versuchstechnik aufgeführten Arbeitsgänge wurde zunächst der Hippursäuregehalt jeder Urinprobe der Versuchsreihe festgestellt. Danach gibt man zu 25 ml Urin einer jeden Probe eine bekannte Hippursäuremenge hinzu und führt die weiter oben aufgeführte Versuchstechnik erneut durch.

Auch bei diesen Wiederfindungsversuchen konnte keine freie Benzoesäure nachgewiesen werden.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse, die bei den Wiederfindungsversuchen mit Hippursäure erzielt wurden.

Tabelle 2: Ergebnisse der Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

hinzugegebene Hippur- säuremenge pro 25 ml Urin (μ g)	wiedergefundene Hippursäuremenge (μ g)	% der wiedergefundenen Hippursäuremenge
4.500	3.930	87,3 %
5.200	3.250	62,5 %
7.600	5.550	73,0 %
7.600	6.425	84,5 %
8.000	6.875	85,9 %
7.800	5.375	69,0 %
5.500	3.738	68,0 %
4.500	3.325	73,9 %
5.000	3.000	60,0 %
5.000	3.650	73,0 %

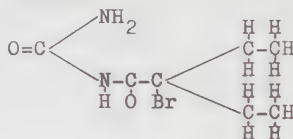
Ergebnis: Im Mittel wurden 73,71% der hinzugefügten Hippursäure wiedergefunden.

3.2.1.5 Wahl des Pharmakon

Als Medikament wurde das Schlafmittel Adalin^R gewählt, von dem angenommen wird, daß nach dessen Verabreichung immer vermehrt Benzoesäure im Harn zu finden ist (G. SCHMIDT, WALZ). Auch sollte ermittelt werden, ob nach dessen Einnahme vermehrt Hippursäure ausgeschieden wird.

Summenformel: $C_7 H_{13} O_2 N_2 Br$

Strukturformel:



Systematischer Name: Bromdiaethylacetylcarbamid

Herstellung und Vertrieb: Bayer & Co. (seit 1910)

Eigenschaften: Adalin^R ist ein weißes, geruchloses, ein wenig bitter schmeckendes kristallinisches Pulver von neutraler Reaktion. Die Löslichkeit im kalten Wasser ist gering. Adalin^R löst sich beim Menschen im alkalischen Milieu des Duodenums und Dünndarmes. 10-30 g (entspricht 20-60 Tabletten) wird als tödliche Dosis angenommen.

Indikation: Schlafstörungen verschiedener Ursache

3.2.2 Durchführung der Versuche

3.2.2.1 Leerversuch

Der Leerversuch wurde durchgeführt, um die folgenden individuellen Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson festzustellen.

Hippursäuremenge mg je Portion Urin

Hippursäuremenge mg% je Portion Urin

Hippursäuremenge mg je Tag

Der Leerversuch erstreckte sich über einen Zeitraum von 15 Tagen, wobei folgende Bedingungen auferlegt wurden:

Ein achttägiges medikamentenfreies Intervall vor Versuchsbeginn.

Ernährung durch Normalkost. - In einem Speiseplan (siehe unter 3.3) wurden Datum, Uhrzeit, Menge und Art der Speisen und Getränke festgehalten.

Sofortige Aufarbeitung des Harns - in Ausnahmefällen - Säuerung und Kühlung bis zur Untersuchung.

Keine Medikamenteneinnahme während des Leerversuches.

3.2.2.2 Diätversuch

In dem 14 Tage dauerndem Versuch sollte eruiert werden, in welchem Maße Diätkost die Hippursäureausscheidung bei derselben Versuchsperson beeinflusst. Die Bedingungen sind mit denen im Leerversuch identisch.

Unter Diätkost ist keine Krankenkost, wie z. B. bei Diabetes mellitus zu verstehen, sondern eine Kost, die exogene Faktoren, die eine erhöhte Hippursäureausscheidung zur Folge haben, ausschließt.

Im Speiseplan durften folglich nicht erscheinen:

Gemüse

Obst

Konzentrierte Fruchtsäfte

Alkohol

Bohnenkaffee

Tee

Konservierte Lebensmittel (z.B. Fisch)

Siehe Speiseplan (Diätkost)

3.2.2.3 Adalinversuch

In dem 8 Tage durchgeführten Versuch, in welchem weiterhin Diätkost vorgeschrieben war, sollte ermittelt werden, ob

1. Benzoesäure im Harn zu finden ist
2. ob und in welchem Maße Adalin^R die Hippursäureausscheidung beeinflusst.

Ablauf:

Am 17. August 1971 wurden um 8.10 h zwei Tabletten Adalin^R = 1g Reinsubstanz eingenommen. Eine über mehrere Stunden zu erwartende leichte Somnolenz wurde in Kauf genommen. Während und nach Tabletteneinnahme wurde die Versuchsperson überwacht, um Fehler und Unfälle auszuschließen.

3.3 Dritter Teil

Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse.

In den drei folgenden Tabellen sind alle beim Leerver-
such, beim Versuch mit Diät Kost und beim Versuch mit
Adalin^R gemessenen und errechneten Werte zusammengestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse des Leerversuches.

Nummer der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve (x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippur- säure (μ g/ml)	Urin- menge (ml)	Hippur- säure der Urinprobe (mg%)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
19 I	72	55	14,6	265	80,3	212,80
19 II	66	65	13,4	230	87,1	200,33
19 III	60	55	12,2	235	67,1	157,69
20 I	59	65	12,0	220	78,0	171,60
20 II	50	55	10,1	175	55,55	97,21
20 III	68	65	13,8	240	89,7	215,28
21 I	62	55	12,6	370	69,3	256,41
21 II	57	80	11,6	240	92,8	222,72
21 III	40	105	8,1	200	85,5	170,10
						649,23

Nummer der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve (x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippur- säure ($\mu\text{g/ml}$)	Urin- menge (ml)	Hippur- säure der Urinprobe (mg%)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
22 I	53	55	10,7	305	58,85	179,49
22 II	74	45	15,0	245	67,50	165,38
22 III	77	60	15,7	210	94,20	197,82
23 I	70	55	14,2	255	78,10	199,16
23 II	57	75	11,6	245	87,00	213,15
23 III	50	80	10,1	205	80,80	165,64
24 I	57	70	11,6	280	81,20	227,36
24 II	86	70	17,7	205	123,90	254,00
25 I	77	65	15,7	335	102,05	341,87
25 II	76	70	15,5	300	108,50	325,50

Nummer der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve (x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippur- säure ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Urin- menge (ml)	Hippur- säure der Urinprobe (mg%)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
26 I	83	65	17,1	255	111,15	283,43
26 II	66	65	13,4	260	87,10	226,46
27 I	79	30	16,1	325	48,30	156,98
27 II	76	60	15,5	330	93,00	306,90
28 I	74	45	15,0	310	67,5	209,25
28 II	67	40	13,6	380	54,4	206,72
29 I	87	60	17,9	280	107,4	300,72
29 II	73	35	14,8	400	51,8	207,20
30 I	91	60	18,7	280	112,2	314,16
30 II	81	60	16,7	330	100,2	330,66
						509,89
						463,88
						415,97
						507,92
						644,82

Nummer der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve (x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippur- säure ($\mu\text{g/ml}$)	Urin- menge (ml)	Hippur- säure der Urinprobe (mg%)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
31 I	81	60	16,7	280	100,2	280,56
31 II	88,5	50	18,2	360	91,0	327,60
1 I	91	60	18,7	460	112,2	516,12
2 I	89	60	18,3	320	109,8	351,36
2 II	82	70	16,9	260	118,3	307,58
						658,94

Tabelle 2: Ergebnisse des Diätversuches.

3 I	87	60	17,9	230	107,40	247,02	
3 II	88	30	18,1	400	54,30	217,20	464,22
4 I	75	20	15,2	300	30,40	91,20	
4 II	83	15	17,1	380	25,65	97,47	188,67

Nummer der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve (x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippur- säure (μ g/ml)	Urin- menge (ml)	Hippur- säure der Urinprobe (mg%)	Hippur- gesamt(mg)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
5 I	73	10	14,8	480	14,80	71,04	134,31
5 II	83	10	17,1	370	17,10	63,27	
6 I	86	16,5	17,7	400	29,20	116,80	170,80
6 II	81,5	11,5	16,8	280	19,32	54,0	
7 I	88	8,0	18,1	480	14,48	69,50	180,51
7 II	86	12,8	17,7	490	22,66	111,01	
8 I	72	12	14,6	450	17,52	80,59	193,54
8 II	82	10	16,9	330	16,90	55,77	
8 III	81,5	9,2	16,8	370	15,46	57,18	
9 I	90,5	14	18,6	400	26,04	104,16	181,71
9 II	86,5	13,2	17,8	330	23,50	77,55	

Nummer der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve (x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippur- säure (μ g/ml)	Urin- menge (ml)	Hippur- säure der Urinprobe (mg%)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
10 I	82	12	16,9	410	20,28	83,11
10 II	85	13,6	17,5	400	23,80	95,20
11 I	78,5	12,8	16,0	320	20,48	65,54
11 II	89	12,8	18,3	390	23,42	91,34
12 I	85,5	12,8	17,6	450	22,52	101,34
12 II	81	12,8	16,7	370	21,37	79,07
13 I	85	14,4	17,5	400	25,20	100,80
13 II	81,5	12	16,8	370	20,16	74,69
14 I	81	7,5	16,7	480	12,53	60,14
14 II	87	9,9	17,9	420	17,72	74,43
						178,31
						156,88
						180,41
						175,49
						134,57

Nummer der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve (x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippur- säure (μ g/ml)	Urin- menge (ml)	Hippur- säure der Urinprobe (mg%)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
15 I	85,5	10,5	17,6	500	18,48	92,40
15 II	81,5	10,2	16,8	500	17,14	85,70
16 I	87	13,2	17,9	425	23,63	99,43
16 II	91,5	12	18,5	380	22,20	84,36
						178,10
						183,79

Tabelle 3: Ergebnisse des Adalinversuches.

17 I	84,5	13,5	17,4	390	23,49	91,61	
17 II	81	13,5	16,7	370	22,55	83,42	175,03
18 I	86,5	8,1	17,8	520	14,42	75,14	
18 II	87,5	13,8	18,0	370	24,84	91,90	167,04

Nummer der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve (x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippur- säure ($\mu\text{g/ml}$)	Urin- menge (ml)	Hippur- säure der Urinprobe (mg%)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
19 I	83,5	10,2	17,2	415	17,54	72,81
19 II	90	12	18,5	430	22,20	95,46
20 I	86	15	17,7	360	26,55	95,58
20 II	82,5	15	17,0	360	25,50	91,80
21 I	81	11,1	16,7	460	18,54	85,28
21 II	89,5	11,4	18,4	470	20,98	98,60
22 I	79	12	16,1	560	19,32	108,19
22 II	85,5	9	17,6	480	15,84	76,03
23 I	85	8,4	17,5	580	14,70	85,26
23 II	91	13,5	18,7	330	25,25	83,31
						168,57

Nummer der Urin- probe	Extinktion der Borat- pufferkurve (x 100)	Verdünnungs- faktor	Hippur- säure ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Urin- menge (ml)	Hippur- säure der Urinprobe (mg%)	Tagesmenge Hippursäure (mg)
24 I	92	10,5	18,8	360	19,74	71,06
24 II	82,5	15	17,0	360	25,50	91,80
						162,86

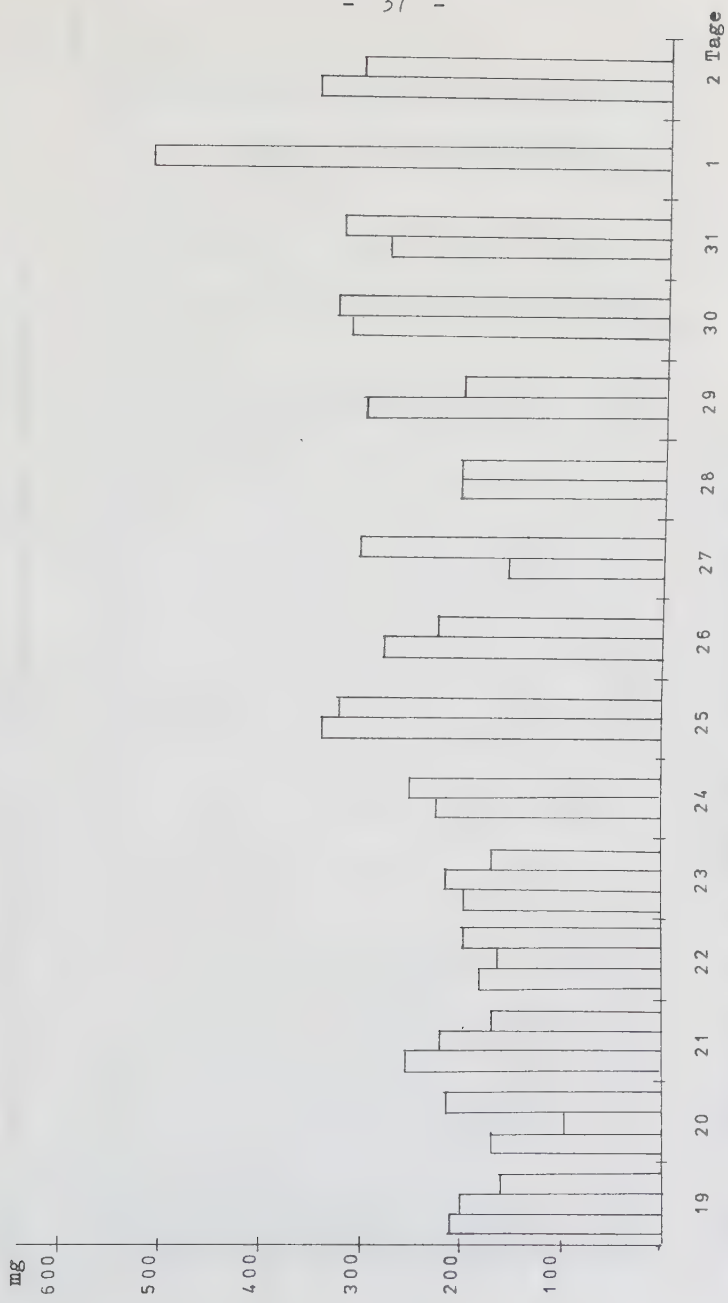


Abb. 1 Ergebnisse des Leerversuches: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin



Abb.2 Ergebnisse des Leerversuches: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin

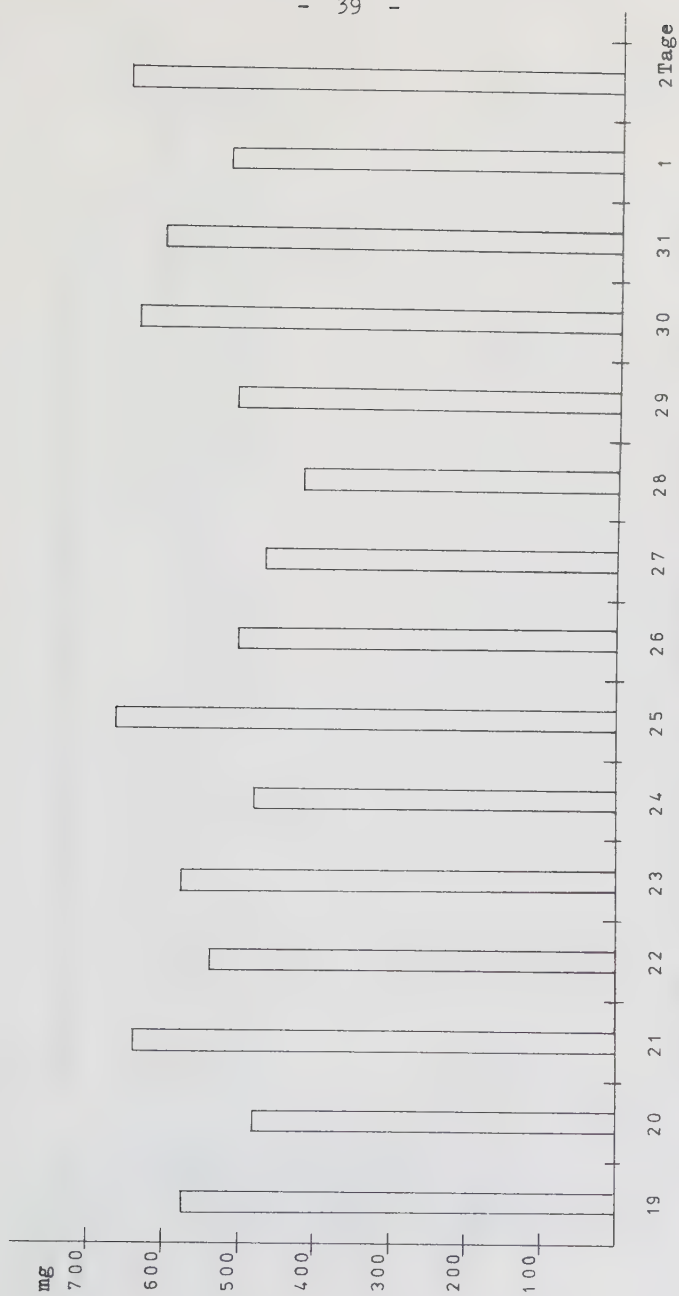


Abb. 3 Ergebnisse des Leerversuches: Hippursäuremenge (mg)/Tag

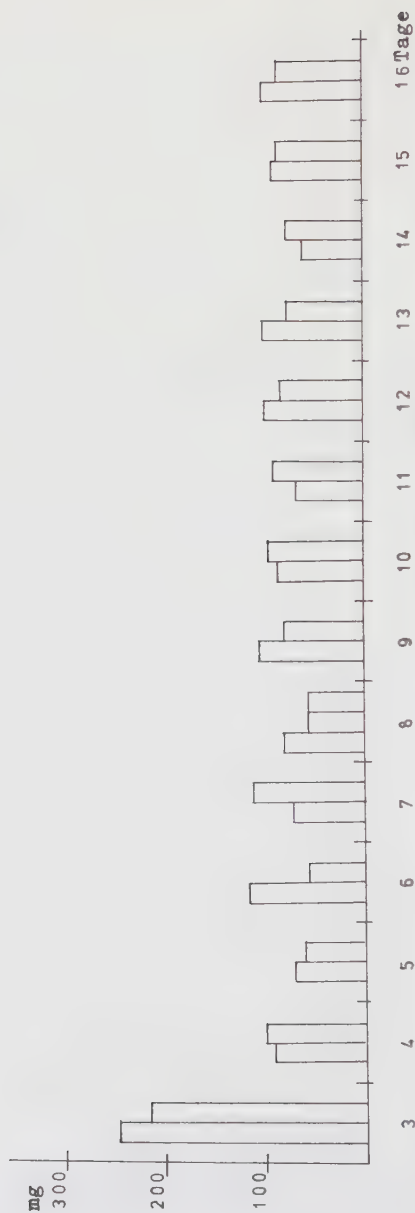


Abb. 4 Ergebnisse des Diätversuches: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin



Abb.5 Ergebnisse des Diätversuches: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin



Abb.6 Ergebnisse des Diätversuches: Hippursäuremenge (mg)/Tag

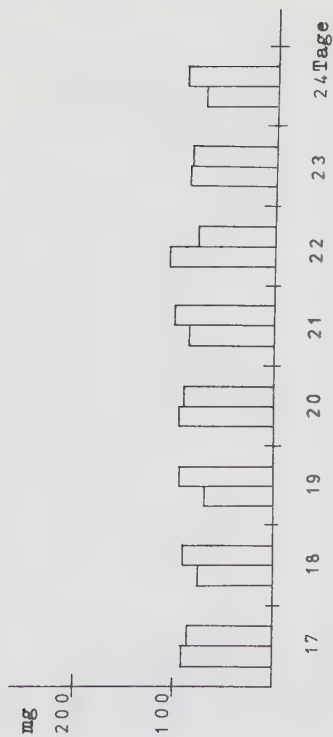


Abb. 7 Ergebnisse des Adalinversuches:

Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin



Abb.8 Ergebnisse des Adalinversuches:
Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin

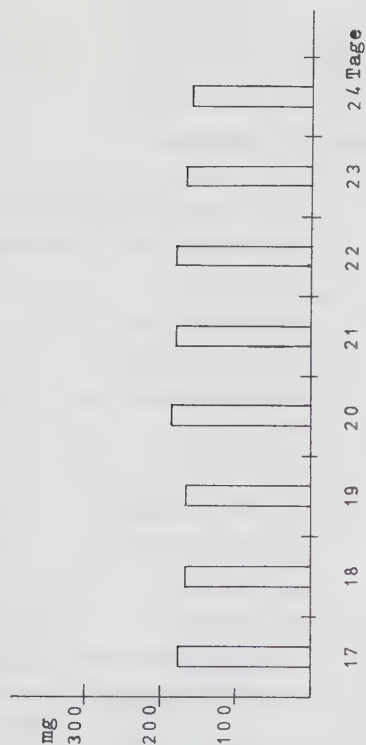


Abb. 9 Ergebnisse des Adalinversuches:

Hippursäuremenge (mg)/Tag

3.3 Speiseplan in der Zeit vom 19. Juli 1971 bis
24. August 1971

Normalkost

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
19.7.	2 Tassen Kaffee 2 Scheiben Brot mit Marmelade	Schweinskäse Pommes frites Gurkensalat	3 Scheiben Brot Wurst und Käse 1/2 l Bier
20.7.	wie oben	Erbsensuppe, Hack- braten, Kartoffeln Bohngengemüse	Wurst, Nudeln gebackene Eier 1/2 l Bier
21.7.	wie oben	Tomatensuppe Eierpfannkuchen Joghurt	3 Scheiben Brot Wurst und Käse 1/2 l Bier
22.7.	wie oben	Gemüsesuppe Hackbraten Reis	3 Scheiben Brot Wurst und Käse 1/2 l Bier
23.7.	wie oben	Bouillonsuppe Reis, Fleisch- wurst, Salat	3 Scheiben Brot Wurst, Käse, gek. Eier, 1/2 l Bier
24.7.	wie oben	Hähnchen, Pommes frites, Endivien- salat	3 Scheiben Brot, Wurst und Käse 1/2 l Bier

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
25.7.	wie oben	Tomatensuppe Rouladen, Kar- toffeln, Salat	3 Scheiben Brot Wurst, gek. Eier 1/2 l Bier
26.7.	wie oben	Nudelsuppe, Schweizer Steaks Pommes frites	3 Scheiben Brot Wurst, gefüllte Eier, 1/2 l Bier
27.7.	wie oben	Erbsensuppe Steinpilzragout Reis, Salat	3 Scheiben Brot Wurst und Käse 1/2 l Bier
28.7.	wie oben	Griessuppe, Spinat gebackene Eier Kartoffeln	Nudeln, Hack- fleischklößchen 1/2 l Bier
29.7.	wie oben	Gulaschsuppe Ravioli mit Schinken, Eis	3 Scheiben Brot Wurst und Käse 1/2 l Bier
30.7.	wie oben	Griessuppe, Bock- wurst, Reis, Sauerkraut	3 Scheiben Brot Wurst und Käse 1/2 l Bier
31.7.	wie oben	Nudelsuppe Hackbraten, Reis Endiviensalat	3 Scheiben Brot Käse, Wienerwürst- chen, 1/2 l Bier

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
1.8.	wie oben	Zwiebelsuppe Nudeln, Rind- fleisch	3 Scheiben Brot Wurst und Käse 1/2 l Bier
2.8.	wie oben	Leberknödelsuppe Currywurst, Reis Salat, Eis	3 Scheiben Brot Wurst, Käse, Eier 1/2 l Bier

Diätkost

3.8.	1 Gl. Sprudel 2 Scheiben Brot Wurst	Schweinebraten Kartoffeln	3 Scheiben Brot Wurst, Quark 1 Gl. Milch
4.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst	Nudeln, geb. Eier, 1 Gl. Milch
5.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst	Nudeln, geb. Eier, Sprudel
6.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst, Sprudel	3 Scheiben Brot Wurst, Milch
7.8.	wie oben	Schnitzel, Soße Kartoffeln	Toastbrot mit Wurst, Sprudel

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
8.8.	wie oben	Kartoffelsalat Hackfleisch	Leberknödel- suppe, Sprudel
9.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst	Nudeln, Wurst geb. Eier, Sprudel
10.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst	Reis, Hackfleisch- klößchen, Milch
11.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst	2 Scheiben Brot Wurst, Käse, Milch Nudeln, geb. Eier
12.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst	Fleischkäse, Brot Sprudel, Joghurt
13.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst, Sprudel	Nudeln, Eier Milch
14.8.	wie oben	Klöße, Gulasch Sprudel	3 Scheiben Brot Wurst, Käse, Milch
15.8.	wie oben	Klöße, Gulasch Sprudel	3 Scheiben Brot Wurst, Käse, Milch
16.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst, Sprudel	Fleischpizza Milch

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
17.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst, Sprudel	Nudeln, Hack- fleisch, Milch
18.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst, Sprudel	3 Scheiben Brot Wurst, Käse, Quark Sprudel
19.8.	wie oben	Kartoffelbrei Hackbraten	3 Scheiben Brot Wurst, Sprudel
20.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst, Kakao	Reis, Rindfleisch Sprudel
21.8.	wie oben	Rouladen, Klöße Milch	Brötchen, Wurst Sprudel
22.8.	wie oben	Rouladen, Klöße Sprudel	3 Scheiben Brot Wurst, Sprudel
23.8.	wie oben	2 Brötchen, Wurst Fleischkäse, Sprudel	3 Scheiben Brot Wurst, Käse, Sprudel
24.8.	wie oben	2 Brötchen Wurst, Sprudel	3 Scheiben Brot Wurst, Käse, Milch

Speiseplan (S.46 - 50)

I) Speiseplan vom 19.7. - 2.8.1971 (S.46 - 48)

In dieser Zeitspanne enthielt der Speiseplan Normalkost, d.h. Speisen und Getränke, die wie gewohnt verabreicht wurden.

II) Speiseplan vom 3.8. - 24.8.1971 (S.48 - 50)

Während dieser Zeit durfte man keine Speisen und Getränke zu sich nehmen, die zur Erhöhung der Hippursäureausscheidung beitrugen (Diätkost).

In diesem Fall waren es drei Arten von Speisen und Getränken, die die Hippursäureausscheidung stark beeinflussten:

- a) die Konfitüre zum Frühstück,
- b) die zwei Tassen Kaffee ebenfalls zum Frühstück und
- c) der regelmäßige 1/2 l Bier zum Abendbrot.

Alle Mahlzeiten wurden zu festgesetzten Zeiten eingenommen:

Frühstück um 7.00 h

Mittagessen um 12.30 h

Abendessen um 18.30 h

um die Hippursäureausscheidung an den einzelnen Tagen genau vergleichen zu können.

4. Diskussion

Leerversuch: Hippursäureausscheidung(mg) je Portion Urin (S.37)

Die niedrigste Hippursäuremenge, die mit einer Portion Urin ausgeschieden wurde, beträgt 97 mg und die höchste 516 mg. Dabei muß berücksichtigt werden, daß bei den 97 mg drei Portionen Urin am Tag vorlagen, während die 516 mg aus der einzigen Portion Urin des betreffenden Tages stammten. Diese Schwankungsbreite muß als physiologisch angesehen werden. Der Durchschnittswert beträgt 244 mg Hippursäure pro Portion Urin; das entspricht 865 mg Hippursäure in je einem Liter Harn.

Leerversuch: Hippursäureausscheidung (mg%) je Portion Urin (S.38)

Die Hippursäurekonzentration je Portion Urin schwankt zwischen 48 mg% und 124 mg% und steht in keiner direkten Beziehung zu der ausgeschiedenen Gesamtmenge. Eine hohe Hippursäurekonzentration bedeutet nicht, daß die ausgeschiedene Hippursäuremenge ebenfalls groß ist.

Leerversuch: Hippursäure (mg) pro Tag (S.39)

Der Minimalwert (416 mg/Tag) und der Maximalwert 667 mg/Tag) liegen im Bereich der Norm. Der Durchschnittswert beträgt 553 mg pro Tag.

Diätversuch: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin (S.40)

Läßt man den ersten Tag (3.8.), in dem die Normalkost noch ihre Auswirkungen (erhöhte Hippursäureausscheidung) zeigt, aus, so erhält man einen Minimalwert von 54 mg und einen Maximalwert von 117 mg Hippursäure je Portion Urin. Die Schwankungsbreite ist infolge der Diätkost erwartungsgemäß bedeutend kleiner geworden.

Der Durchschnittswert beträgt jetzt 82,8 mg Hippursäure pro Portion Urin; das entspricht 206 mg Hippursäure in einem Liter Urin.

Diätversuch: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin (S.41)

Die Hippursäurekonzentration je Portion Urin liegt jetzt bei 13 mg% (Minimalwert) und 30 mg% (Maximalwert)

Diätversuch: Hippursäuremenge (mg) pro Tag (S.42)

Die geringste Hippursäuremenge liegt bei 134 mg pro Tag, die höchste bei 194 mg pro Tag.

Adalinversuch: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin (S.43)

Etwa 8 Stunden nach Einnahme von Adalin^R wurden 83 mg Hippursäure mit einer normalen Urinportion von 370 ml ausgeschieden. Dieser Wert (83 mg) liegt innerhalb der Schwankungsbreite des Adalinversuches.

Minimalwert	71	mg je Portion Urin
Maximalwert	108	mg je Portion Urin
Durchschnittswert	87,2	mg je Portion Urin

Adalinversuch: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin (S.44)

Die Hippursäurekonzentration liegt ähnlich der vom Diätversuch bei 14 mg% (Minimalwert) und 27 mg% (Maximalwert).

Adalinversuch: Hippursäuremenge (mg) pro Tag (S.45)

Die geringste Hippursäuremenge am Tag = 163 mg

Die größte Hippursäuremenge am Tag = 187 mg

Der Durchschnitt beträgt 174,66 mg pro Tag.

Bestimmung der Normalwerte der Hippursäureausscheidung.

Die in den Leerversuchen gefundenen Werte sind den Literaturangaben gegenübergestellt.

Tagesmittelwert	0,55 g - 0,7 g (LANG und LEHNARTZ 1953)
	- 0,392g(VAN SUMERE und MITA 1969)

Hippursäure pro Liter Urin	865 mg - 301 mg(SHODA und OHTSUJI 1969)
-------------------------------	---

Eigener Wert:

Maximalausscheidung / Tag	0,67 g
---------------------------	--------

Hippursäure pro Portion Urin (Durchschnitt)	0,244 g
--	---------

Maximalausscheidung in 1 Portion Urin	0,516 g
--	---------

Werte der Hippursäureausscheidung bei Diätkost.

Die Werte des Diätversuches sind den Werten des Leerver-
suches gegenübergestellt, um den Einfluß von Diätkost zu
verdeutlichen.

<u>Diätkost</u>		<u>Leerversuch</u>
Tagesmittelwert	0,17 g	0,55 g
Hippursäure pro Liter Urin (Durch- schnitt)	0,206 g	0,865 g
Maximalausschei- dung / Tag	0,19 g	0,67 g
Hippursäure pro Portion Urin (Durch- schnitt)	0,082 g	0,244 g
Maximalausschei- dung in 1 Portion Urin	0,117 g	0,516 g

Bei der Gegenüberstellung kommt evident zum Ausdruck, daß
die Hippursäureausscheidung während des Diätversuches nur
noch $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ der des Leerversuches beträgt.

Einfluß von Adalin^R auf die Hippursäureausscheidung

Nach Einnahme von Adalin^R (1g Reinsubstanz) ist keine erkennbare Veränderung der Hippursäureausscheidung zu bemerken. Die Hippursäuremenge in der ersten Urinprobe nach Einnahme des Medikamentes liegt mit 83 mg in der Nähe des Durchschnittswertes (87,2 mg).

Auch in den nachfolgenden Urinproben ist keine deutliche Veränderung der Hippursäureausscheidung zu erkennen.

Hierzu die Gegenüberstellung mit dem Diätversuch:

	<u>Adalinversuch</u>	<u>Diätversuch</u>
Minimalwert pro		
Portion Urin	71 mg	54 mg
Maximalwert pro		
Portion Urin	108 mg	117 mg
Durchschnittswert		
pro Portion Urin	87,2 mg	82,8 mg
Durchschnittswert		
pro Tag	174,66 mg	172,09 mg

Die statistische Auswertung der Meßergebnisse ergab folgende Parameter:

Vor der Einnahme des Pharmakons wurde 13 Tag lang täglich die Hippursäureausscheidung in mg gemessen. Der Mittelwert dieser Messungen beträgt 172,09 mg / Tag, die Standardabweichung 18,84 mg.

Nach der Einnahme des Pharmakons wurden 8 Tage lang täglich Messungen durchgeführt, deren Mittelwert 174,66 mg/Tag, die Standardabweichung 9,36 mg beträgt.

Mit Hilfe der t-Prüfung wurden die beiden Mittelwerte verglichen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Werten ist mit 99,9%iger Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Die Differenz von 2,57 mg ist zufälliger Natur.

Einfluß von Adalin^R auf die Ausscheidung von Benzoesäure.

Nach Einnahme von Adalin^R ist entgegen den Angaben von G. SCHMIDT (1956) und K.WALZ (1954) keine Benzoesäure (UV-Nachweisgrenze 6,8 µg/ml) in frischem, angesäuertem Urin zu finden. Auch ihre Angaben, daß freie Benzoesäure im Urin stets in stark wechselnden Mengen vorkommt, konnte in einem 29tägigen Zeitraum nicht bestätigt werden.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ausscheidung von Benzoesäure und Hippursäure im menschlichen Urin nach Einnahme von Adalin^R zu untersuchen.

Vor der Einnahme des Medikamentes (Adalin^R) wurden zunächst Normalwerte der Hippursäureausscheidung der Versuchsperson bestimmt. Der Tagesmittelwert lag bei 553 mg.

Ferner wurde eruiert, inwieweit Diätkost einen Einfluß auf die Hippursäureausscheidung hat. Der Tagesmittelwert sank von 553 mg auf 172,09 mg.

Nach diesen Vorversuchen kam man zur eigentlichen Problemstellung der Arbeit, inwiefern 1g Adalin^R die Hippursäureausscheidung verändert. Um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben, wurde weiterhin Diätkost verabreicht. Während des 8tägigen Versuches, konnte keine Veränderung der Hippursäureausscheidung festgestellt werden. Der Tageswert nach Adalinaufnahme betrug 174,66 mg (Tagesmittelwert Diätkost 172,09 mg).

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, festzustellen, ob freie Benzoesäure im frischen Urin enthalten ist. In den Vorversuchen wurden 63 Urinproben ausgewertet, in denen keine Benzoesäure nachweisbar war. Auch nach Aufnahme von Adalin^R konnte trotz empfindlicher Untersuchungsmethoden keine Benzoesäure gefunden werden.

6. Literaturverzeichnis

ADAMSON, R.H., J.W. BRIDGES, M.E. EVANS, R.T. WILLIAMS
Species differences in the aromatization of quinic
acid in vivo and the role of gut bacteria.
Biochem.J. 116, 437-443 (1970)

ALMQUIST, H.J.
Principles of amino acid balance.
Arch.Biochem. 46, 250-251 (1953)

ANONYMUS, A.
Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage, Pharma, Basel 1968

BERNHARD, K., J.P. VUILLEUMIER, G. BRUBACHER
Zur Frage der Entstehung der Benzoesäure im Tierkörper.
Helv.Chim.Acta XXXVIII, 1438 (1955)

BODEL, Ph.T., R. COTRAN, E.H. KASS
Cranberry juice and the antibacterial action of
hippuric acid.
J. Lab. Clin.Med. 54, 881-888 (1959)

BÖHMER, A., A. JUCKENACK, J. TILLMANS

Handbuch der Lebensmittelchemie.

I, "Allgemeine Bestandteile der Lebensmittel"

Springer, Berlin 1933

BRIDGES, J.W., M.R. FRENCH, R.L. SMITH, R.T. WILLIAMS

The fate of benzoic acid in various species.

Biochem.J. 118, 47-51 (1970)

BURGDORF, W.

Untersuchungen über die Größe der Diäthoxalsäureaus-
scheidung im Harn und über die Veränderungen der Di-
äthoxalsäure und des Adalins bei experimenteller Harn-
fäulnis.

Inaugural-Dissertation der Universität Erlangen (1958)

CAMIEN, M.N., A.V. FOWLER, M.S. DUNN

Determination of apparent hippuric acid and free glycine
in urine by microbiological assay.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 102, 104-107 (1959)

COTRAN, R., M.J. KENDRICK, E.H. KASS

Role of intestinal bacteria in aromatization of quinic
acid in man and guinea pig.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 104, 424-426 (1960)

DEISEL, K.

Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Brom-
diaethylacetylcarbamid im Harn.

Erlangen, Med.F.Diss. (1955)

DERACHE, R., J. GOURDON

Métabolisme d'un conservateur alimentaire:

l'acide parahydroxybenzoïque et ses esters.

Food.Cosmet.Toxic. 1, 189-195 (1963)

DESPOPOULOS, A.

Congruence of excretory function in liver and
kidney: hippurates.

Amer.J.Physiol. 210, 760-764 (1966)

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Ein Lehrbuch und Handbuch
für Ärzte, Biologen und Chemiker". Bd. I

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1951

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1a.

Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954 a

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1b.

Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954 b

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2a.

Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2b.

Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2d.

Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1966

GARFINKEL, D., A. LAJTHA

A metaolic inhomogeneity of glycine in vivo.

J. Biol.Chem. 238, 2429-2434 (1963)

GEORGI, F.

Konstitutionspathologische Probleme bei endogenen
Psychosen.

Arch.Psychiat.Nervenkr. 185, 603-618 (1950)

HALLMANN, L.

Klinische Chemie und Mikroskopie.

10. Auflage

Thieme, Stuttgart 1966

IKEDA, M., H. OHTSUJI

Hippuric acid, phenol and trichloroacetic acid levels in urine of Japanese subjects with no known exposure to organic solvents.

Brit.J.Industr.Med. 26, 162-164 (1969)

JOHANNSEN, W.J., S.H. FRIEDMANN, E.I. FELDMANN,

A. NEGRETE

A re-examination of hippuric acid-anxiety relationship.

Psychosom.Med. 24, 569-578 (1962)

LA DOU, J., G.L. ELLMAN, E. CALLAWAY, I.F. EDMINSTER

Correlates of manifest anxiety.

J. Psychosom.Res. 6, 41-47 (1962)

LANG, K.

Verträglichkeit der Benzoesäure.

Ztschr.Lebensmittelunters.Forsch. 112, 394-403 (1960)

LANG, K., E. LEHNARTZ

Hoppe-Seyler/Thierfelder's Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse.

V."Untersuchungen der Organe, Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen".

10. Auflage

Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953

LOWE, G., A. WILLIAMS

Papain catalysed hydrolysis of some hippuric esters.
Biochem. J. 96, 199-204 (1965)

MØLLER, K.O.

Pharmakologie.

4. Auflage

Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1961

PAGNOTTO, L.D., L.M. LIEBERMAN

Urinary hippuric acid excretion as an index of
toluene exposure.

Amer.Industr.Hyg.Ass.J. 28, 129-134 (1967)

RAUEN, H.M.

Biochemisches Taschenbuch.

Springer, Münster 1956

RÖMPP, H.

Chemie Lexikon.

6. Auflage

Franckh'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1966

SCHACHTER, D.

The chemical estimation of acyl glucuronides and its application to studies on the metabolism of benzoate and salicylate in man.

J.Clin.Invest. 36, 297-302 (1957)

SCHANKER, L.A., D.J. TOCCO, B.B. BRODIE, C.A.M. HOGGEN

Absorption of drugs from the rat small intestine.

J.Pharmacol.Exp.Ther. 123, 81-88 (1958)

SCHMIDT, G.

Vorkommen und Ausscheidung von Äthyloxybuttersäure nach Adalinaufnahme.

Arch. Exper. Path. Pharmacol. 229, 67 (1956)

STROHMEYER, G., V. KLINGMÜLLER

Über Kopplungsprodukte aus Glutaminsäure, Glutamin, Asparagin und aromatischen Carbonsäuren.

Clin.Chem.Acta 9, 285-291 (1964)

STRUWE, F.E.

Untersuchungen an Schizophrenen mit kombinierter Hippursäureprobe und mit Serumlabilitätsreaktionen.

Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, 1-79 (1953)

TEUCHY, H., C.F. VAN SUMERE

Quantitative thin-layer chromatographic determination
of hippuric acid in rat urine.

Clin.Chim.Acta. 25, 79-86 (1969)

VAN SUMERE, C.F., H. TEUCHY, H. PE, R. VERBEKE, J. BEKAERT

Quantitative investigation on the hippuric acid
formation in healthy and diseased individuals.

Clin.Chim.Acta. 26, 85-88 (1969)

VOGEL, G., J. STOECKERT, U. TERVOOREN

Hemmung renal tubulärer Substanztransporte durch
Diuretion.

Naunyn Schmiedeberg Arch.Pharm.Exp.Path. 255, 245-253 (1966)

VOLLGRAFF, G.

Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität verschiedener
Formen der multiplen Sklerose im kombinierten Hippur-
säuretest.

Psychiat.Neurol. 154, 50-60 (1967)

WALZ, K.E.

Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des Nachweises
von Adalin im Harn.

Erlangen Med. F. Diss. (1954)

WEBB, R.E., E. SHAN, E.L.R. STOKSTAD

Effect of folic acid and vitamin B₁₂ on excretion
of hippuric acid and formiminoglutamic acid.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 121, 19-24 (1966)

WEISS, G.

Diagnostische Bewertung von Laborbefunden.

J.F. Lehmann, München 1970

WILLIAMS, R.T.

Detoxication Mechanisms.

2. Auflage

Chapman & Hall Ltd., London 1959

ZIENER, H.

Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Hippur-
säure und Benzoessäure im menschlichen Harn.

Erlangen Med. F. Diss. (1972)

Meinen besten Dank darf ich Herrn Professor Dr.med.Dr.phil. E. Weinig, Vorstand des Institutes für Gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen-Nürnberg, für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und für die Übernahme des Correferates aussprechen.

Ein besonderes Bedürfnis ist es mir, Frau Professor Dr.med.Dr.phil.nat. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt, für die Überlassung des Themas und die jederzeit hilfreiche Beratung in Fragen zu dieser Arbeit Dank zu sagen.

Lebenslauf

Am 16. Dezember 1943 wurde ich, Werner Schwarz, in Volkmarsen als Sohn des Polizeihauptmeisters Erfried Schwarz und seiner Ehefrau Maria, geb. Blume, geboren.

Von 1950 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Kassel. Nach einer dreijährigen Lehrzeit bei der Deutschen Bundespost (1958 - 1961) wurde ich von dieser Behörde als Beamter übernommen und schied auf eigenes Verlangen Ende 1964 aus deren Diensten. Im Anschluß daran arbeitete ich bis Ende März 1966 in einer Arzneimittelgroßhandlung.

Im April 1962 trat ich in das Abendgymnasium für Berufstätige in Kassel ein und legte nach der bestmöglichen Zeit von 5 Jahren am 2. März 1967 das Abitur ab.

Vom 1. September 1967 bis 30. April 1968 leistete ich einen Teil des Wehrdienstes als Offiziersanwärter beim Bundesgrenzschutz ab.

Im Sommersemester 1968 begann ich mit dem Zahnmedizinstudium an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Ich bestand im März 1969 das Vorphysikum, im September 1970 das Physikum und im Mai 1973 das Staatsexamen.

